脱氧雪腐镰刀菌烯醇和玉米赤霉烯酮对癌细胞的促增殖和促迁移作用*

邱思奇[1, 2]　徐贞贞[1*]　沈　红[2*]　陈爱亮[1]　杨曙明[1]　晁雨竹[2]

(1.中国农业科学院农业质量标准与检测技术研究所，农业部农产品质量安全重点实验室，北京 100081；2.北京农学院动物科学技术学院，北京 102206)

摘　要：本试验旨在研究脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON)和玉米赤霉烯酮(ZEN)对人结直肠腺癌细胞（HCT116 细胞）、人肺癌细胞（A549 细胞）、人肝癌细胞（HepG2 细胞）的促增殖和促迁移作用。设空白对照组，并以赭曲霉毒素 A(OTA)作为阳性对照，采用噻唑蓝（MTT）比色法和细胞划痕愈合试验分别检测细胞活力和细胞迁移能力。结果表明：与空白对照组相比，0.080、0.400 μmol/L OTA 能显著或极显著增强 HCT116、A549 和 HepG2 细胞活力（P<0.05 或 P<0.01），50.000 μmol/L OTA 则能极显著降低 HCT116、A549 和 HepG2 细胞活力（P<0.01）；DON 在低浓度（0.016、0.080 μmol/L）时对 HCT116 和 A549 细胞活力无显著影响（P＞0.05），但能极显著增强 HepG2 细胞活力（P<0.01），而在 DON 中高浓度（2.000、10.000、50.000 μmol/L）时则能极显著降低 HCT116、A549 和 HepG2 细胞活力（P<0.01）；ZEN 浓度在 0.016~50.000 μmol/L 时能显著或极显著增强 HepG2 细胞活力（P<0.05 或 P<0.01），ZEN 在高浓度（50.000 μmol/L）时能极显著降低 HCT116 和 A549 细胞活力（P<0.01）。细胞划痕愈合试验结果表明，与空白对照组相比，1、10 nmol/L OTA、DON 和 ZEN 作用 24、48 h 能极显著促进 HepG2 细胞迁移（P<0.01）。由此可见，在 0.016~50.000 μmol/L 浓度内，DON 和 ZEN 对 HepG2 细胞有显著的促进增殖和迁移的作用，表明 DON 和 ZEN 在 HepG2 细胞系上具有潜在的致癌性。

收稿日期：2017-11-14

基金项目：中央级公益性科研院所基本科研业务费专项（1610072006014）；2017 年北京农学院学位与研究生教育改革与发展项目（YJS048，YJS020）；2017 年北京高等学校高水平人才交叉培养“实培计划”项目

作者简介：邱思奇（1991-），女，湖北应城人，硕士研究生，从事免疫药理研究。E-mail: qiusiqi1005@sina.com

*通信作者：徐贞贞，助理研究员，E-mail: xuzhenzhen@caas.cn；沈　红，教授，硕士生导师，E-mail: shenhong912@sina.com

关键词：霉菌毒素；细胞；增殖；迁移

中图分类号：S816 文献标识码： 文章编号：

霉菌毒素(mycotoxins)是由镰刀菌属(*Fusarium*)、曲霉菌属(*Aspergillus*)和青霉菌属(*Penicillium*)等真菌产生的次级代谢产物[1-2]，常见且对畜牧业危害较大的霉菌毒素包括黄曲霉毒素(aflatoxins,AFs)、单端孢霉烯族毒素[trichothecenes，如 T-2 毒素和脱氧雪腐镰刀菌烯醇(deoxynivalenol,DON)]、玉米赤霉烯酮(zearalenone,ZEN)、赭曲霉毒素 A(ochratoxin A,OTA)及烟曲霉毒素等[3]。霉菌毒素广泛存在于食品和饲料中，是全球畜牧业生产、畜产品质量安全及食品安全所面临的一个重要问题[4]。Iqbal 等[5]对 115 份鸡肉和 80 份鸡蛋样品中 AFs、OTA 和 ZEN 进行检测，分别从 35%鸡肉和 28%鸡蛋中检出了 AFs，从 41%鸡肉和 35%鸡蛋中检出了 OTA，从 52%鸡肉和 32%鸡蛋中检出了 ZEN。龚阿琼等[6]对 2015 年国内市场上 65 份玉米样品中黄曲霉毒 B_1(aflatoxin B_1,AFB_1)、ZEN 和 DON 进行了检测，发现南方区域 3 种霉菌毒素的检出率均在 90%以上。杜妮[7]的研究表明，饲粮和原料中多种霉菌毒素共存现象很普遍，高达 96.48%的饲粮和原料受到 2 种及以上霉菌毒素污染。人类和动物长期暴露于霉菌毒素会对健康造成严重的影响，如霉菌毒素诱导癌症、引发肾毒性和免疫抑制等[8]。目前，大量利用细胞模型对霉菌毒素毒性进行研究的文献表明，霉菌毒素会抑制细胞增殖、具有细胞毒性甚至诱导细胞凋亡等[9-11]。

根据国际癌症研究机构(international agency for research on cancer,IARC)对致癌物的分类，AFB_1 被列为 1 类致癌物，黄曲霉毒 M_1(aflatoxin M_1,AFM_1)和 OTA 被列为 2B 类，而 ZEN 和 DON 则被列为 3 类，即致癌作用尚不清楚。我国现行《食品安全国家标准》GB 2761—2011 规定了食品中 AFB_1、AFM_1、DON、展青霉素(patulin,PAT)、OTA 及 ZEN 6 种毒素的限量指标，其中谷物及其制品中 ZEN 的残留限量为 60 μg/kg，高于除 DON（残留限量为 1 000 μg/kg）以外的其他 4 种毒素。近年来，有学者报道较低剂量的霉菌毒素有促进癌细胞增殖的作用，如 T-2 毒素（<0.009 6 nmol/L）和 OTA（<0.003 2 nmol/L）能显著促进 *Myc* 基因转染的人胚肺成纤维细胞(MRC-5 Myc)增殖[12]。有关霉菌毒素，特别是 ZEN 和 DON 的致癌特性尚不明

确，有待进一步研究。

癌细胞的增殖、迁移和侵袭是研究肿瘤恶性程度的重要指标，上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition,EMT)是癌细胞获得转移能力的关键事件[13]。何颖等[14]在干扰素调节因子 4 结合蛋白(IBP)对结肠癌细胞 EMT 发生的研究中，主要观察了结肠癌细胞的增殖和迁移情况。Abassi 等[15]的研究发现，ZEN 对结肠癌细胞有促增殖和促迁移作用，表明 ZEN 具有潜在致癌性。因此本研究拟利用人结直肠腺癌细胞（HCT116 细胞）、人肺癌细胞（A549 细胞）、人肝癌细胞（HepG2 细胞）这 3 种癌细胞模型，以 OTA 为阳性对照组，研究 ZEN 和 DON 对癌细胞的促增殖和促迁移作用。

1　材料与方法

1.1　试验材料

HCT116、A549、HepG2 细胞系购自国家实验细胞资源共享平台中国医学科学院基础医学研究所基础医学细胞中心（http://www.crcpumc.com）。

OTA、ZEN、DON、噻唑蓝（MTT）和二甲基亚砜（DMSO）均购自美国 Sigma-Aldrich 公司。OTA、ZEN、DON 均用甲醇溶解成贮存液（20 mmol/L）于-20 ℃储存，使用时再用培养基稀释为工作浓度。IMDM 培养基、McCoy’s 5A 培养基、DMEM 培养基、胎牛血清(FBS)、*L*-谷氨酰胺（200 mmol/L）、青霉素（100 IU/mL）-链霉素（100 μg/mL）双抗均购自美国 Gibco 公司。

1.2　试验方法

1.2.1　细胞培养

HCT116、A549 和 HepG2 细胞分别用 IMDM 培养基、McCoy’s 5A 培养基和 DMEM 培养基在 37 ℃、5%饱和湿度的 CO_2 培养箱（美国 Nuaire 公司）内培养，培养基均含有 10% FBS、1% *L*-谷氨酰胺、1%青霉素-链霉素双抗。

1.2.2　细胞活力测定

分别取处于对数生长期的 HCT116、A549 和 HepG2 细胞，用 0.05%胰蛋白酶-乙二胺四乙酸（EDTA）溶液消化后，加入相应的完全培养基以终止消化，1 000 r/min 离心 5 min，弃

去上清，用培养基调整细胞浓度为 1×10^4 个/mL，以 100 μL/孔接种于 96 孔培养板中，于 37 ℃、5%饱和湿度的 CO_2 培养箱中孵育 24 h。霉菌毒素浓度设置参考文献[15-16]，试验组分别加入 100 μL 含不同浓度（0.016、0.080、0.400、2.000、10.000、50.000 μmol/L）的霉菌毒素（OTA、ZEN、DON）的完全培养基，空白对照组霉菌毒素浓度为 0 μmol/L（每组设 6 个复孔，重复 3 次），继续孵育 24 h。弃培养基，每孔加入 0.5 mg/mL MTT 溶液 100 μL，于 37 ℃继续培养 4 h 后，弃去上清液，每孔加 100 μL DMSO，振荡 10 min，用 Sunrise 酶标仪（奥地利 Tecan 公司）测 492 nm 波长处吸光度（A_{492}）值。按公式计算细胞活力：

细胞活力（%）=（试验组 A_{492} 值/空白对照组 A_{492} 值）×100。

1.2.3 细胞迁移能力测定

取处于对数生长期的 HepG2 细胞，用 0.05%胰蛋白酶-EDTA 溶液消化后，分别加入相应的完全培养基以终止消化，1 000 r/min 离心 5 min，弃去上清，用培养基调整细胞浓度为 3×10^5 个/mL，以 2 mL/孔接种于背面做好标记的培养皿（直径为 35 mm）中，于 37 ℃、5%饱和湿度的 CO_2 培养箱中孵育 24 h。用 10 μL 枪头垂直于底面的横线制造划痕，吸弃上清，加入 1 mL 磷酸盐缓冲液清洗细胞 3 次，洗去划痕产生的细胞碎片。试验组分别加入 1、10、100 nmol/L OTA、DON 和 ZEN，空白对照组只加培养基（每组设 3 个复孔，重复 3 次），在显微镜下拍照。根据收集的图片数据分析试验结果，按公式计算细胞划痕愈合率：

细胞划痕愈合率（%）=[（T_0 时划痕宽度值—T_t 时划痕宽度值）/T_0 时划痕宽度值]×100。

1.2.4 数据统计分析

试验数据用平均值±标准差表示，采用 GraphPad Prism 6.0 软件进行单因素方差分析（one-way ANOVA），差异显著时进行 LSD 各组间多重比较，$P<0.05$ 为差异显著，$P<0.01$ 为差异极显著。

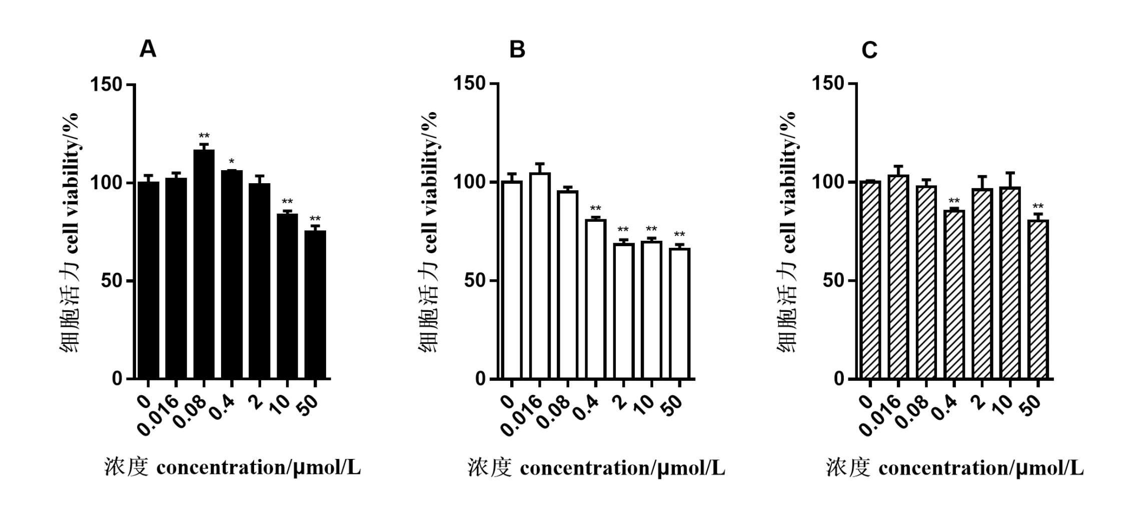
2 结果与分析

2.1 霉菌毒素种类和浓度对细胞活力的影响

2.1.1 3 种霉菌毒素对 HCT116 细胞活力的影响

3 种霉菌毒素对 HCT116 细胞活力的影响见图 1。不同浓度的 OTA 对 HCT116 细胞活力

的影响有差异，与空白对照组相比，OTA 在浓度较低（0.080、0.400 μmol/L）时能显著或极显著增强 HCT116 细胞活力（P<0.05 或 P<0.01），表现出明显的促增殖作用；而 OTA 在浓度较高（10.000、50.000 μmol/L）时能极显著降低 HCT116 细胞活力（P<0.01），表现出明显的细胞毒性。10.000 μmol/L OTA 使 HCT116 细胞活力降低为空白对照组的 83.78%，50.000 μmol/L 使 HCT116 细胞活力降低为空白对照组的 75.06%。与空白对照组相比，DON 在中高浓度（≥0.400 μmol/L）时能极显著降低 HCT116 细胞活力（P<0.01），ZEN 只在浓度为 0.400 和 50.000 μmol/L 时能极显著降低 HCT116 细胞活力（P<0.01）。其中，0.400 μmol/L DON 和 ZEN 分别使 HCT116 细胞活力降低为空白对照组的 80.56%和 85.22%。由此可见，低浓度（0.016、0.080 μmol/L）DON 和 ZEN 对 HCT116 细胞不具有与 OTA 相似的促增殖作用。



A：OTA，B：DON，C：ZEN。*表示与空白对照组相比差异显著（P<0.05），**表示与空白对照组相比差异极显著（P<0.01）。图 2、图 3、图 4 同。

A: OTA, B: DON, C: ZEN. * indicated significant difference compared with the blank control group (P<0.05), and ** indicated significant difference compared with the blank control group (P<0.01). The same as Fig.2, Fig.3 and Fig.4.

图 1　3 种霉菌毒素对 HCT116 细胞活力的影响

Fig.1　Effects of three kinds of mycotoxins on cell viability of HCT116

2.1.2　3 种霉菌毒素对 A549 细胞活力的影响

3 种霉菌毒素对 A549 细胞活力的影响见图 2。与空白对照组相比，OTA 在中低浓度

（≤2.000 μmol/L）时能显著或极显著增强 A549 细胞活力（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），表现出明显的促增殖作用；OTA 在浓度较高（10.000、50.000 μmol/L）时则能极显著降低 A549 细胞活力（$P<0.01$），10.000 μmol/L OTA 使 A549 细胞活力降低为空白对照组的 79.81%，表现出明显的细胞毒性。与空白对照组相比，DON 在中高浓度（2.000、10.000、50.000 μmol/L）时能极显著降低 A549 细胞活力（$P<0.01$），其中，2.000 μmol/L DON 使 A549 细胞活力降低为空白对照组的 69.59%。与空白对照组相比，ZEN 只在浓度为 50.000 μmol/L 时能极显著降低 A549 细胞活力（$P<0.01$），降低为空白对照组的 73.25%。由此可见，OTA、DON 和 ZEN 3 种霉菌毒素对 A549 有细胞毒性的最小浓度分别 10.000、2.000、50.000 μmol/L，则 3 者毒性强弱顺序为：DON>OTA>ZEN。在 A549 细胞上，低浓度的 OTA 表现出促增殖作用，而浓度的 DON 和 ZEN 则无明显促增殖作用。

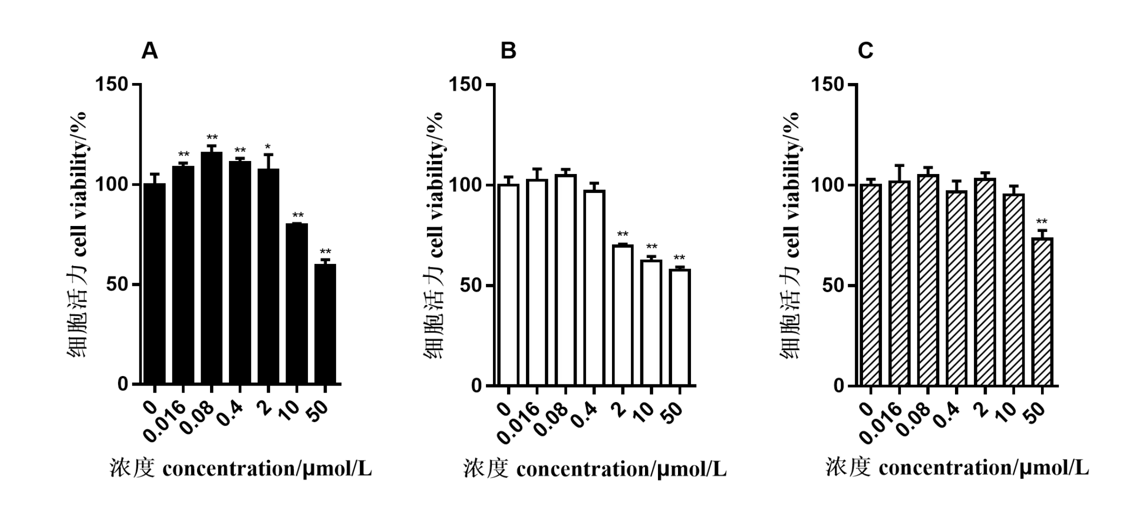


图 2　3 种霉菌毒素对 A549 细胞活力的影响

Fig.2　Effects of three kinds of mycotoxins on cell viability of A549

2.1.3　3 种霉菌毒素对 HepG2 细胞活力的影响

3 种霉菌毒素对 HepG2 细胞活力的影响见图 3。与空白对照组相比，OTA、DON、ZEN 在浓度较低（0.016、0.080 μmol/L）时均能极显著增强 HepG2 细胞活力（$P<0.01$），表现出明显的促增殖作用。与空白对照组相比，DON 在中高浓度（≥2.000 μmol/L）时能极显著降低 HepG2 细胞活力（$P<0.01$），表现出明显的细胞毒性，OTA 在浓度为 50.000 μmol/L 时才能极

显著降低 HepG2 细胞活力（$P<0.01$），表现出明显的细胞毒性，即 DON 毒性强于 OTA。与空白对照组相比，ZEN 浓度在 0.016~50.000 μmol/L 时均能显著或极显著的增强 HepG2 细胞活力（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），表现出明显的促增殖作用。由此可见，3 种霉菌毒素对 HepG2 细胞毒性由强到弱依此为：DON>OTA>ZEN，而低浓度的 DON 和 ZEN 具有与 OTA 相似的促增殖作用。

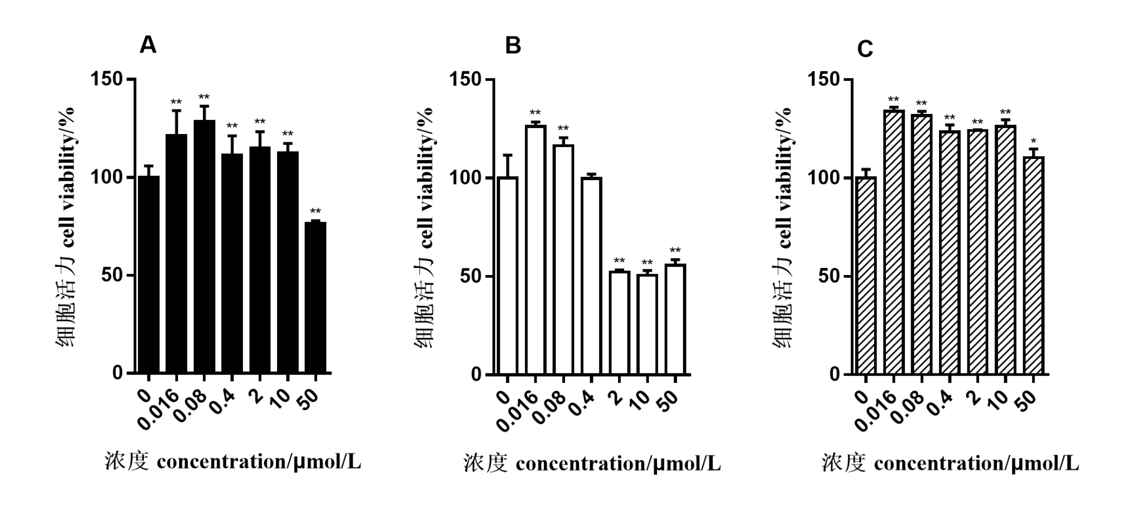
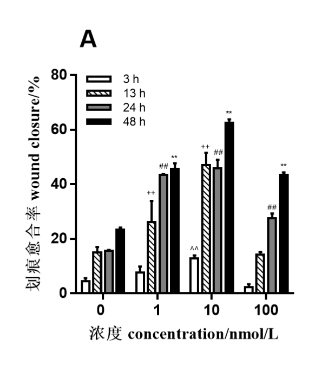


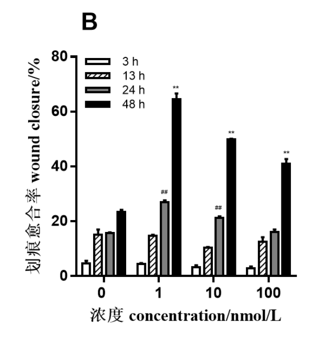
图 3　3 种霉菌毒素对 HepG2 细胞活力的影响

Fig.3　Effects of three kinds of mycotoxins on cell viability of HepG2

2.2　霉菌毒素对 HepG2 细胞迁移能力的影响

采用细胞划痕愈合试验评价 1~100 nmol/L 的 OTA、DON、ZEN 对 HepG2 细胞迁移能力的影响，结果见图 4、图 5。结果表明，与空白对照组相比，1、10 nmol/L OTA 作用 13、24、48 h 后能极显著促进 HepG2 细胞迁移（$P<0.01$），100 nmol/L OTA 作用 24、48 h 能极显著促进 HepG2 细胞迁移（$P<0.01$）；1、10 nmol/L DON 和 ZEN 作用 24、48 h 能极显著促进 HepG2 细胞迁移（$P<0.01$），且均在 1 nmol/L 处理 48 h 时促进 HepG2 细胞迁移的效果最明显。





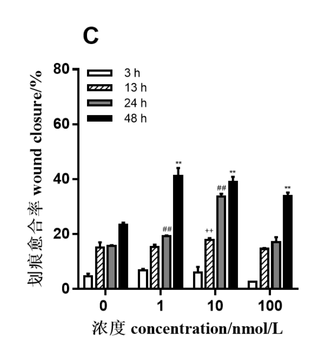


图 4　OTA、DON 和 ZEN 分别处理 HepG2 细胞 3、13、24、48 h 的迁移率测定

Fig.4　Migration assays of HepG2 cells treated with OTA,DON and ZEN for 3, 13, 24 and 48 h

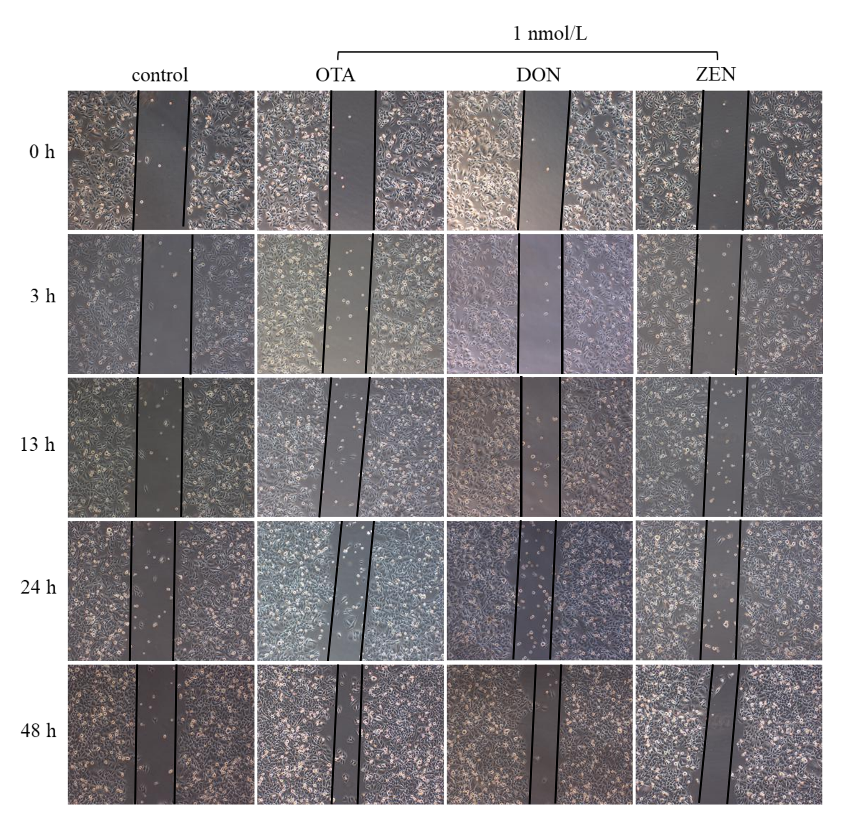


图 5　OTA、DON 和 ZEN 分别对 HepG2 细胞划痕愈合的影响

Fig.5　Effects of OTA, DON and ZEN on wound healing of HepG2 cells

3　讨　论

霉菌毒素具有肾毒性[9]、肝毒性[11,16]、免疫毒性[17]，并有致畸、致突变和致癌[18-19]等危害，其中一部分研究通过建立细胞模型，在细胞水平上研究霉菌毒素的毒性及其毒性机理。霉菌毒素的浓度在研究其对细胞的毒性及机理中存在不可忽视的影响。大多研究表明，霉菌毒素浓度相对较高时具有明显的细胞毒性。OTA 浓度为 15 μmol/L 时能诱导 HeLa 细胞凋亡[20]，OTA 浓度高于 15 μmol/L 对人淋巴细胞有显著的细胞毒性[21]。Abassi 等[12]的研究中，高浓度 OTA 对野生型人结直肠癌细胞（HCT116 WT）、FLIP 蛋白过表达的人结直肠癌细胞（HCT116 FLIP）和 MRC-5 Myc 细胞均有明显的细胞毒性，其半抑制浓度（IC_{50}）分别为 170、120、20 μmol/L。Dai 等[22]的研究表明，DON 在 100~1 600 ng/mL 的浓度内对小鼠肠上皮细胞（ESCs）的毒性随毒素剂量的增加或作用时间的延长而增强。ZEN 浓度超过 5 μmol/L 时，能显著降低小鼠睾丸间质瘤细胞（MLTC-1）的活力[23]。50 μmol/L ZEN 对张氏肝细胞（CCL

13）无明显的毒性作用，而 100 μmol/L ZEN 能显著降低 CCL 13 细胞活力。本研究首先采用 MTT 法检测 OTA、DON 和 ZEN 分别对 HCT116、A549、HepG2 细胞活力，结果表明 OTA（>10.000 μmol/L）和 ZEN（50.000 μmol/L）均能极显著降低 HCT116、A549 细胞活力，具有明显细胞毒性；同时 DON（>2.000 μmol/L）对 HCT116、A549 和 HepG2 这 3 种细胞均有较强的细胞毒性，且毒性呈剂量依赖性。

此外，目前人们在研究霉菌毒素对细胞毒性作用时，其考察的低浓度霉菌毒素一般无细胞毒性，如 Kang 等[16]的研究表明，高浓度 ZEN（100 μmol/L）能显著降低 CCL 13 细胞活力，而低浓度 ZEN（50 μmol/L）无明显的毒性作用。但也有报道表明低浓度的 ZEN（1~1 000 nmol/L）促进人结肠癌细胞 HCT116 增殖，可能具有致癌性[15]。本研究对低浓度霉菌毒素的促增殖作用进行研究，结果表明 IARC 确定的 2B 类致癌物 OTA 在低浓度范围内（<0.400 μmol/L）对 3 种癌细胞都有促增殖作用，而 DON（≤2.000 μmol/L）和 ZEN（≤50.000 μmol/L）对 HCT116、A549 细胞无促进增值作用，但对于 HepG2 细胞有显著的促增殖作用，0.016 μmol/L 的 DON 和 ZEN 分别使 HepG2 细胞活力比空白对照组增长了 26.2%和 33.8%，均高于 OTA 的 21.3%。

细胞迁移参与多种生理活动，如胚胎发育、伤口愈合、组织再生等，同时，也是某些疾病发生的基本过程，如肿瘤的形成，在肿瘤发生过程中，细胞迁移起着核心作用，它是细胞扩散并侵袭组织的关键环节[24]。Abassi 等[15]研究表明，ZEN 能促进人结肠癌细胞 HCT116 迁移，其可能具有致癌性。本研究进一步采用细胞划痕愈合试验分别研究了 DON 和 ZEN 对 HCT116、A549 和 HepG2 细胞迁移能力的影响，以 OTA 作为阳性对照，结果显示，1 nmol/L DON 作用于 HepG2 细胞 48 h 促迁移作用与 10 nmol/L OTA 相似，ZEN 促迁移作用稍弱。

后续应进一步完善试验模型，通过多种毒理学机理研究手段，全面评估 DON 和 ZEN 在低浓度下可能存在的致癌性，为相关霉菌毒素的毒理学研究提供细胞水平试验支撑。进一步研究上述 2 种霉菌毒素的毒性机理，更全面地了解其毒性特别是致癌性，对于预测和预防霉菌毒素对人体和动物健康的有害影响意义重大。

4 结 论

本试验条件下，阳性对照 OTA 在 3 种细胞体系内，均表现出促进癌细胞增殖的作用，而 DON 和 ZEN 仅对 HepG2 细胞有显著的促增殖作用，同时 DON 和 ZEN 在 HepG2 细胞上表现出与 OTA 相似的促细胞迁移的作用，这表明 DON 和 ZEN 在 HepG2 细胞系上具有潜在的致癌性。

参考文献：

[1] HUSSEIN H S,BRASEL J M.Toxicity,metabolism,and impact of mycotoxins on humans and animals[J].Toxicology,2001,167(2):101–134.

[2] 庄振宏,张峰,李燕云,等.黄曲霉毒素致癌机理的研究进展[J].湖北农业科学,2011,50(8):1522–1525.

[3] 谢晓鹏,易卫,庄智明,等.饲料中的霉菌毒素及其防制措施[J].动物营养与饲料科学,2013,40(5):101–106.

[4] 邹忠义,贺稚非,李洪军,等.单端孢霉烯族毒素及其脱毒微生物国外研究进展[J].食品工业科技,2012,33(8):384–389.

[5] IQBAL S Z,NISAR S,ASI M R,et al.Natural incidence of aflatoxins,ochratoxin a and zearalenone in chicken meat and eggs[J].Food Control,2014,43:98–103.

[6] 龚阿琼,李文华,戴晋军.2015 年国内市场玉米霉菌毒素污染情况分析[J].中国饲料,2016(4):42–44.

[7] 杜妮.2014 年我国部分地区饲料及原料霉菌毒素污染调查报告[J].猪业科学,2015(5):82–84.

[8] WEN J K,MU P Q,DENG Y Q.Mycotoxins:cytotoxicity and biotransformation in animal cells[J].Toxicology Research,2016,5(2):377–387.

[9] ROTTKORD U,RÖHL C,FERSE I,et al.Structure-activity relationship of ochratoxin a and synthesized derivatives:importance of amino acid and halogen moiety for cytotoxicity[J].Archives of Toxicology,2016,91(3):1461–1471.

[10] ZHU L,YUAN H,GUO C Z,et al.Zearalenone induces apoptosis and necrosis in porcine granulosa

cells via a caspase-3- and caspase-9-dependent mitochondrial signaling pathway[J].Journal of Cellular Physiology,2012,227(5):1814–1820.

[11] GAZZAH A C,CAMOIN L,ABID S,et al.Identification of proteins related to early changes observed in human hepatocellular carcinoma cells after treatment with the mycotoxin zearalenone[J].Experimental and Toxicologic Pathology,2013,65(6):809–816.

[12] ABASSI H,AYED-BOUSSEMA I,SHIRLEY S,et al.Ochratoxin a and T-2 toxin induce clonogenicity and cell migration in human colon carcinoma and fetal lung fibroblast cell lines[J].Journal of Biochemical and Molecular Toxicology,2016,30(3):128–135.

[13] THEIR J P.Epithelial-mesenchymal transitions in tumor progression[J].Nature Reviews Cancer,2002,2(6):442–454.

[14] 何颖,张竹君.IBP 通过上皮间质转化促进结肠癌细胞迁移和侵袭[J].第三军医大学学报,2016,38(11):1281–1285.

[15] ABASSI H,AYED-BOUSSEMA I,SHIRLEY S,et al.The mycotoxin zearalenone enhances cell proliferation,colony formation and promotes cell migration in the human colon carcinoma cell line HCT116[J].Toxicology Letters,2016,254:1–7.

[16] KANG C,LEE H,YOO Y S,et al.Evaluation of oxidative DNA damage using an alkaline single cell gel electrophoresis (SCGE) comet assay,and the protective effects of N-acetylcysteine amide on zearalenone-induced cytotoxicity in chang liver cells[J].Toxicological Research,2013,29(1):43–52.

[17] STRASSER A,CARRA M,GHAREEB K,et al.Protective effects of antioxidants on deoxynivalenol-induced damage in murine lymphoma cells[J].Mycotoxin Research,2013,29(3):203–208.

[18] PFOHL-LESZKOWICZ A,MANDERVILLE R A.Ochratoxin a:an overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans[J].Molecular Nutrition and Food Research,2007,51(1):61–99.

[19] EL KHOURY A E,ATOUI A.Ochratoxin a:general overview and actual molecular

status[J].Toxins,2010,2(4):461–493.

[20] BOUAZIZ C,EL DEIN O S,MARTEL C,et al.Molecular events involved in ochratoxin a induced mitochondrial pathway of apoptosis,modulation by Bcl-2 family members[J].Environmental Toxicology,2011,26(6):579–590.

[21] GONZÁLEZ-ARIAS C A,BENITEZ-TRINIDAD A B,SORDO M,et al.Low doses of ochratoxin a induce micronucleus formation and delay DNA repair in human lymphocytes[J].Food and Chemical Toxicology,2014,74:249–254.

[22] DAI Y J,XIE H Q,XU Y X.Evaluation of deoxynivalenol-induced toxic effects on mouse endometrial stromal cells:cell apoptosis and cell cycle[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2017,483(1):572–577.

[23] LI Y Z,ZHANG B Y,HUANG K L,et al.Mitochondrial proteomic analysis reveals the molecular mechanisms underlying reproductive toxicity of zearalenone in MLTC-1 cells[J].Toxicology,2014,324:55–67.

[24] PALM D,LANG K,BRANDT B,et al.*In vitro* and *in vivo* imaging of cell migration:two interdepending methods to unravel metastasis formation[J].Seminars in Cancer Biology,2005,15(5):396–404.

Effects of Deoxynivalenol and Zearalenone on Promoting Proliferation and Promoting Migration of Cancer Cells

QIU Siqi[1,2] XU Zhenzhen[1*] SHEN Hong[2*] CHEN Ailiang[1] YANG Shuming[1] CHAO Yuzhu[2]

（1. *Key Laboratory of Agro-food Safety and Quality*, *Ministry of Agriculture*, *Institute of Quality Standard & Testing Technology for Agro-Products*, *Chinese Academy of Agricultural Sciences*; *Beijing* 100081, *China*; 2. *College of Animal Science and Technology*, *Beijing University of Agriculture*, *Beijing* 102206, *China*）

Abstract: This experiment was conducted to study the effects of deoxynivalenol (DON) and zearalenone (ZEN) on promoting proliferation and promoting migration of human colon carcinoma cell (HCT116 cell), human lung cancer cell (A549 cell) and human hepatocellular carcinoma cell (HepG2 cell). The experiment set a blank control group, and ochratoxin A (OTA) was set up as a positive control, methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) colorimetry and cell wound healing experiment were used to determine cell viability and cell migration activity. The results showed that compared with the blank control group, 0.080 and 0.400 μmol/L OTA could significantly enhance the viability of HCT116, A549 and HepG2 cells (P<0.05 or P<0.01), 50.000 μmol/L OTA could significantly decrease the viability of HCT116, A549 and HepG2 cells (P<0.01); DON had no effect on the viability of HCT116 and A549 cells at low concentration （0.016 and 0.080 μmol/L）（P＞0.05）, but DON could significantly enhance the viability HepG2 cell at low concentration （0.016 and 0.080 μmol/L） (P<0.01), and DON could significantly decrease the viability of HCT116, A549 and HepG2 cells at middle and high concentration （2.000, 10.000 and 50.000 μmol/L） (P<0.01); ZEN could significantly enhance the viability of HepG2 cell at the concentration of 0.016 to 50.000 μmol/L (P<0.05 or P<0.01), ZEN could significantly decrease the

*Corresponding authors: XU Zhenzhen, assistant professor, E-mail: xuzhenzhen@caas.cn; SHEN Hong, professor, E-mail: shenhong912@sina.com （责任编辑　武海龙）

viability of HCT116 and A549 cells at high concentration （50.000 μmol/L） (P<0.01). The cell wound healing experiment results showed that compared with the blank control group, 1 and 10 nmol/L OTA, DON and ZEN could significantly promote the migration of HepG2 cell at 24 and 48 h (P<0.01). In conclusion, at the concentration of 0.016 to 50.000 μmol/L, DON and ZEN significantly promote proliferation and migration of HepG2 cell, which suggests that DON and ZEN exhibit carcinogenesis-like properties in HepG2 cell.

Key words: mycotoxins; cell; proliferation; migration